

SARS-CoV-2 (COVID-19) in Zahlen

Yinon M. Bar-On¹, Avi Flamholz², Rob Phillips^{3,4}, und Ron Milo^{1*}

¹Weizmann Institute of Science, Rehovot 7610001, Israel ²University of California, Berkeley, CA 94720, USA

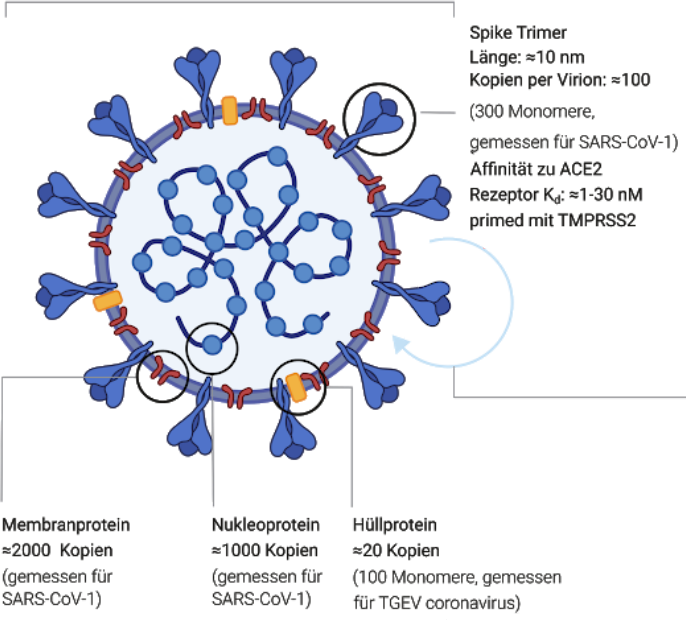
³California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125, USA ⁴Chan Zuckerberg Biohub, San Francisco, CA 94158, USA

*Korrespondierender Autor: ron.milo@weizmann.ac.il.

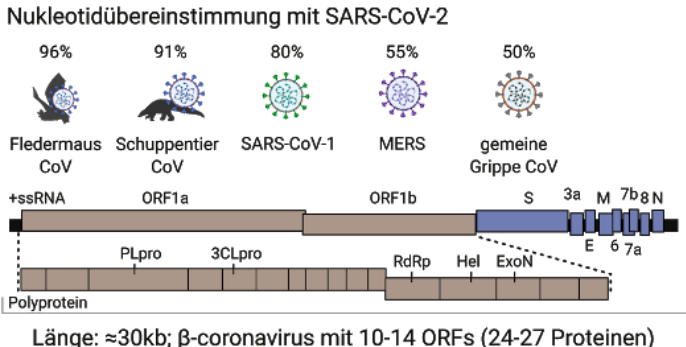
Kommentare sind erwünscht; Dieser Artikel wird hier regelmäßig aktualisiert: <https://bit.ly/2WOeN64>

Größe & Inhalt

Durchmesser: ≈ 100 nm
 Volumen: $\sim 10^6 \text{ nm}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$
 Masse: $\sim 10^3 \text{ MDa} \approx 1 \text{ fg}$



Genom



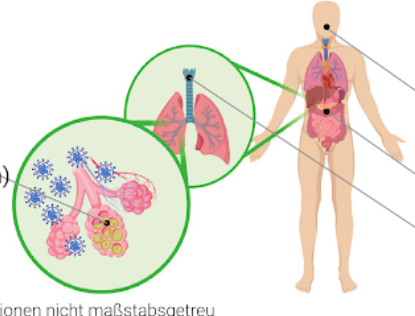
Evolutionsrate: $\sim 10^{-3} \text{ nt}^{-1} \text{ Jahr}^{-1}$ (gemessen für SARS-CoV-1)
 Mutationsrate: $\sim 10^{-6} \text{ nt}^{-1} \text{ Zyklus}^{-1}$ (gemessen für MHV coronavirus)

Zeitlauf der Vermehrung

in Zellkultur
 Virion Eintritt in die Zelle: ~ 10 min (gemessen für SARS-CoV-1)
 Eklipse: ~ 10 Std. (Zeit um intrazelluläre Virionen zu produzieren)
 Berstgröße: $\sim 10^3$ Virionen (gemessen für MHV coronavirus)

Wirtszelle

(Vorläufige Liste; Anzahl Zellen pro Person)
 Typ I & II Pneumozyten ($\sim 10^{11}$ Zellen)
 Alveolarmakrophage ($\sim 10^{10}$ Zellen)
 Schleimhautzellen im Nasenraum ($\sim 10^9$ Zellen)
 Wirtszellvolumen: $\sim 10^3 \mu\text{m}^3 = 10^3 \text{ fL}$



Konzentration

Maximal gemessene Werte nach Diagnose (Woelfel et al. 2020; Kim et al. 2020; Pan et al. 2020)
 Nasopharynx: 10^6-10^9 RNAs/Abstrich
 Rachen: 10^4-10^9 RNAs/Abstrich
 Stuhl: 10^4-10^9 RNA/g
 Sputum: 10^6-10^{11} RNAs/mL
 RNA Messung kann infektiöse Virionen deutlich überschätzen.

Antikörperantwort - Serokonversion

Nachweisbarkeit von Antikörpern im Blut:
 $\approx 10-20$ Tage
 Aufrechterhaltung der Antikörperantwort:
 $\approx 2-3$ Jahre (gemessen für SARS-CoV-1)

Virusstabilität in der Umwelt

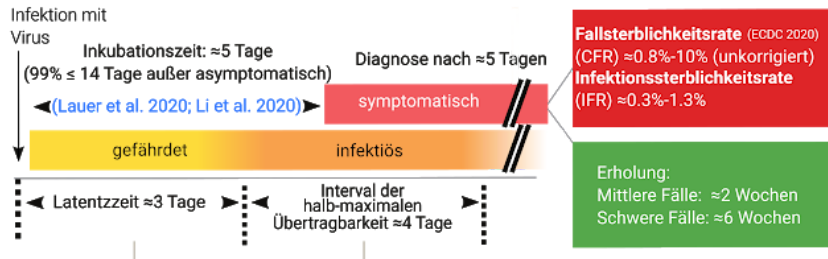
Relevanz für persönlichen Schutz unklar

	Halbwertszeit	Zeit zur 1000-fachen Verringerung
Aerosole:	≈ 1 Std.	$\approx 4-24$ Std.
Oberflächen: z. B. Plastik, Pappe und Metall	$\approx 1-7$ Std. (van Doremalen et al. 2020)	$\approx 4-96$ Std.

Basierend auf messbaren infektiösen Virionen. Getestet bei 21-23°C und 40-65% relativer Luftfeuchtigkeit. Zahlen variieren abhängig von Umständen und Oberflächen (Otter et al. 2016).
 Virale RNA wurde auf Oberflächen selbst nach einigen Wochen nachgewiesen (Moriarty et al. 2020).

"Charakteristischer" Infektionsverlauf in einem Patienten

Basisreproduktionszahl R_0 : Normalerweise 2-4
 Variiert über den zeitlichen und räumlichen Verlauf (Li et al. 2020; Park et al. 2020)
 (Anzahl neuer Fälle von Infektionen basierend auf einem einzigen Fall)



Die interindividuelle Variabilität ist bedeutend und nicht genau beschrieben. Die Schätzungen sind an Parametern des Bevölkerungsdurchschnitts in China angepasst und beschreiben nicht diese Variabilität (Li et al. 2020; He et al. 2020).

Beachten die den Unterschied in der Schreibweise zwischen dem Symbol \approx , welches Größenordnung oder Genauigkeit innerhalb eines Faktors 2 impliziert, und das Symbol \sim , welches Größenordnung oder Genauigkeit innerhalb des Faktors 10 bedeutet.

Abstract

Die derzeitige SARS-CoV-2-Pandemie ist eine strenge Erinnerung an die Tatsache, dass die Virendynamik sowohl in einem einzelnen menschlichen Wirt als auch bei einer, die Kontinente übergreifenden, Infektionswelle meist eine Geschichte der Zahlen ist. In dieser Zusammenfassung möchten wir eine kuratierte grafische Quelle über die wichtigsten Zahlen bereitstellen, die uns helfen, den Virus zu verstehen, der zu unserer aktuellen globalen Krise führte. Die Zusammenfassung dreht sich um zwei große Themen: 1) die Biologie des Virus selbst und 2) die Merkmale der Infektion eines einzelnen menschlichen Wirts. Unsere einseitige Zusammenfassung enthält die Schlüsselzahlen für SARS-CoV-2, die hauptsächlich auf von Experten geprüfter Literatur basieren (peer-reviewed). Die im zusammenfassenden Format angegebenen Zahlen werden durch die unten angegebenen Referenzen belegt. Die Leser werden aufgefordert, sich daran zu erinnern, dass noch viel Unsicherheit besteht und sich das Wissen über diese Pandemie und das Virus, das diese antreibt, rasch weiterentwickelt. In den folgenden Abschnitten stellen wir vereinfachte Berechnungen vor, welche die Einblicke veranschaulichen, die sich aus der Kenntnis einiger Schlüsselzahlen und der Verwendung quantitativer Logik ergeben. Diese Berechnungen dienen dazu, unsere Intuition zu verbessern, ersetzen jedoch keine detaillierte epidemiologische Analyse.

1. Wie lange braucht es um von einer infizierten Person zu einer Million zu kommen?

Wenn sich alle wie gewohnt verhalten würden, wie lange würde es dauern, bis sich die Pandemie von einer Person auf eine Million infizierter Opfer ausbreitet? Die Basisreproduktionszahl R_0 legt nahe, dass jede Infektion ohne Gegenmaßnahmen wie z. B. soziale Distanzierung direkt 2 bis 4 weitere Infektionen erzeugt. Sobald eine Person infiziert ist, dauert es eine Zeitspanne, die als Latenzzeit bezeichnet wird, bis sie das Virus übertragen kann. Die derzeit beste Schätzung der mittleren Latenzzeit beträgt ≈ 3 Tage, gefolgt von einer ≈ 4 -tägigen Periode der maximalen Infektiosität (Li et al. 2020, He et al. 2020). Die genaue Dauer variiert zwischen den Patienten und einige sind wesentlich länger ansteckend. Bei Verwendung von $R_0 \approx 4$ vervierfacht sich die Anzahl der Fälle alle ≈ 7 Tage oder verdoppelt sich alle ≈ 3 Tage. Das 1000-fache Wachstum (von einem Fall auf 10^3) erfordert 10 Verdopplungen da $2^{10} \approx 10^3$; 3 Tage \times 10 Verdopplungen = 30 Tage oder ungefähr ein Monat. Wir erwarten also ein 1000-faches Wachstum in einem Monat, das Millionenfache (10^6) in zwei Monaten und ein Milliardenfaches (10^9) in drei Monaten. Obwohl diese Berechnung stark vereinfacht ist und die Auswirkungen von „Superverbreitern“, Herden-Immunität und unvollständigen Tests ignoriert werden, wird die Tatsache hervorgehoben, dass sich Viren in einem enormen Tempo verbreiten können, wenn keine Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Dies veranschaulicht, warum es entscheidend ist, die Verbreitung des Virus durch soziale Distanzierungsmaßnahmen zu begrenzen. Eine ausführlichere Erörterung der Bedeutung von R_0 , der Latenz- und Infektionsperioden sowie verschiedener Einschränkungen finden Sie im Abschnitt „Definitionen“.

2. Wie wirkt sich soziale Distanzierung aus?

Ein stark vereinfachtes quantitatives Beispiel verdeutlicht die Notwendigkeit sozialer Distanzierung. Angenommen, Sie sind infiziert und treffen im Laufe eines Arbeitstages, während des Pendelns, des privaten Umgangs oder bei Besorgungen auf 50 Personen. Um die Zahlen rund zu machen, nehmen wir weiter an, dass Sie bei jeder dieser Begegnungen eine 2% ige Chance haben, das Virus zu übertragen, sodass Sie wahrscheinlich jeden Tag 1 (eine) neue Person infizieren. Wenn Sie 4 Tage lang infektiös sind, infizieren Sie durchschnittlich 4 andere, was ungefähr den höheren R_0 -Werten für SARS-CoV-2 entspricht, wenn keine soziale Distanzierung besteht. Wenn Sie stattdessen jeden Tag 5 Personen (vorzugsweise weniger) aufgrund von sozialer Distanzierung sehen, infizieren Sie 0,1 Personen pro Tag oder 0,4 Personen, bevor Sie weniger infektiös werden. Der gewünschte Effekt der sozialen Distanzierung besteht darin, dass jede vorliegende Infektion < 1 neue Infektion hervorruft. Eine effektive Reproduktionszahl (R_e) kleiner als 1 wird sicherstellen, dass die Anzahl der Infektionen letztendlich zurückgeht. Es ist von entscheidender Bedeutung, schnell $R_e < 1$ zu erreichen, was wesentlich besser erreichbar ist, als R_e durch Maßnahmen im öffentlichen Gesundheitswesen auf nahe Null zu bringen.

3. Warum beträgt die Quarantänezeit zwei Wochen?

Der Zeitraum von der Infektion bis zu den Symptomen wird als Inkubationszeit bezeichnet. Die mittlere SARS-CoV-2-Inkubationszeit wird auf grob 5 Tage geschätzt (Lauer et al. 2020). Dennoch gibt es viele Unterschiede von Person zu Person. Ungefähr 99% derjenigen, die Symptome zeigen, zeigen sie vor dem 14. Tag, was die zweiwöchige Isolationszeit erklärt. Wichtig ist, dass bei dieser Analyse infizierte Personen vernachlässigt werden, die niemals Symptome zeigen. Da asymptomatische Menschen normalerweise nicht getestet werden, ist immer noch nicht klar, wie viele solcher Fälle es gibt oder wie lange asymptomatische Menschen infektiös bleiben.

4. Wie blockieren N95-Masken SARS-CoV-2?

N95-Masken sind so konzipiert, dass sie mehr als 95% aller Partikel mit einem Durchmesser von mindestens 0,3 Mikrometern (μm) entfernen (NIOSH 42 CFR Part 84). Tatsächlich zeigen Messungen der Partikelfiltrationseffizienz von N95-Masken, dass sie in der Lage sind, 99,8% der Partikel mit einem Durchmesser von $\sim 0,1 \mu\text{m}$ zu filtern (Regnasamy et al. 2017). SARS-CoV-2 ist ein behülltes Virus mit einem Durchmesser von $\sim 0,1 \mu\text{m}$. Daher können N95-Masken die meisten freien Virionen filtern, aber sie leisten mehr als das. Wie? Viren werden häufig durch Atemtröpfchen übertragen, die durch Husten und Niesen entstehen. Atemtröpfchen werden normalerweise in zwei Größen unterteilt, große Tröpfchen ($> 5 \mu\text{m}$ im Durchmesser), die schnell auf den Boden fallen und daher nur über kurze Entfernungen übertragen

werden, und kleine Tröpfchen ($\leq 5 \mu\text{m}$ im Durchmesser). Kleine Tröpfchen können zu „Tröpfchenkernen“ verdampfen, bleiben längere Zeit an der Luft und können eingeatmet werden. Einige Viren wie Masern können durch Tröpfchenkerne übertragen werden (Tellier et al. 2019). Derzeit gibt es keine direkten Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Übertragung durch Tröpfchenkerne. Es wird vielmehr angenommen, dass größere Tröpfchen der Hauptvektor der SARS-CoV-2-Übertragung sind, üblicherweise durch Absetzen auf Oberflächen, die von Händen berührt und dann auf Schleimhäute wie Augen, Nase und Mund transportiert werden (CDC 2020). Der charakteristische Durchmesser großer Tröpfchen, die durch Niesen erzeugt werden, beträgt $\sim 100 \mu\text{m}$ (Han J. R. Soc. Interface 2013), während der Durchmesser von Tröpfchenkernen, die durch Husten erzeugt werden, in der Größenordnung von $\sim 1 \mu\text{m}$ liegen (Yang et al 2007). Daher schützen N95-Masken wahrscheinlich vor verschiedenen Arten der Virusübertragung.

5. Wie ähnlich ist SARS-CoV-2 den Erkältungs- und Grippeviren?

SARS-CoV-2 ist ein Beta-Coronavirus, dessen Genom ein einzelner ≈ 30 -kB-RNA-Strang ist. Die Grippe wird durch eine völlig andere Familie von RNA-Viren verursacht, die Influenzaviren genannt werden. Grippeviren haben kleinere Genome (≈ 14 kB), die in 8 verschiedenen RNA-Strängen kodiert sind, und sie infizieren menschliche Zellen auf andere Weise als Coronaviren. Die „Erkältung“ wird durch eine Vielzahl von Viren verursacht, darunter einige Coronaviren und Rhinoviren. Erkältung verursachende Coronaviren (z. B. OC43- und 229E-Stämme) sind SARS-CoV-2 in der Genomlänge (innerhalb von 10%) und im Gengehalt ziemlich ähnlich, unterscheiden sich jedoch in der Sequenz von SARS-CoV-2 ($\approx 50\%$ Nukleotididentität) und Schweregrad der Infektion. Eine interessante Facette von Coronaviren ist, dass sie das größte Genom aller bekannten RNA-Viren haben (≈ 30 kb). Diese großen Genome führten dazu, dass Forscher das Vorhandensein eines „Korrekturlesemechanismus“ vermuteten, um die Mutationsrate zu verringern und das Genom zu stabilisieren. In der Tat haben Coronaviren eine Korrekturlese-Exonuklease namens ExoN, was ihre sehr niedrigen Mutationsraten ($\sim 10^{-6}$ pro Stelle pro Zyklus) im Vergleich zur Influenza ($\approx 3 \times 10^{-5}$ pro Stelle pro Zyklus) erklärt (Sanjuan et al. 2010). Diese relativ niedrige Mutationsrate wird für zukünftige Studien von Interesse sein, die vorhersagen, mit welcher Geschwindigkeit Coronaviren unseren Bemühungen zur Immunisierung entgegen können.

6. Wie viel ist über das SARS-CoV-2-Genom und -Proteom bekannt?

SARS-CoV-2 hat ein einzelsträngiges Positiv-Sense-RNA-Genom, das für 10 Gene kodiert, die letztendlich 26 Proteine gemäß einer NCBI-Annotation (NC_045512) produzieren. Wie kommt es, dass 10 Gene für > 20 Proteine kodieren? Ein langes Gen, *orf1ab*, kodiert ein Polyprotein, das von Proteasen, die selbst Teil des Polyproteins sind, in 16 Proteine gespalten wird. Zusätzlich zu Proteasen kodiert das Polyprotein eine RNA-Polymerase und zugehörige Faktoren, um das Genom, eine Korrekturlese-Exonuklease und mehrere andere nichtstrukturelle Proteine zu kopieren. Die verbleibenden Gene kodieren überwiegend für Strukturkomponenten des Virus: (i) das Spike-Protein, das den zugehörigen Rezeptor an einer menschlichen oder tierischen Zelle bindet; (ii) ein Nukleoprotein, das das Genom verpackt; und (iii) zwei membrangebundene Proteine. Obwohl sich viele aktuelle Arbeiten auf das Verständnis der Rolle von „akzessorischen“ Proteinen im viralen Lebenszyklus konzentrieren, schätzen wir, dass es derzeit nur möglich ist, etwa der Hälfte der SARS-CoV-2-Genprodukte klare biochemische oder strukturelle Funktionen zuzuschreiben.

7. Was können wir aus der Mutationsrate des Virus lernen?

Bei der Untersuchung der Virusentwicklung verwenden die Forscher üblicherweise zwei Messgrößen, welche die Geschwindigkeit der genomischen Veränderung beschreiben. Die erste ist die Evolutionsrate, die als die durchschnittliche Anzahl von Substitutionen definiert ist, die pro Jahr in Virusstämmen fix eingebracht werden, angegeben in Einheiten von Mutationen pro Position und Jahr. Die zweite ist die Mutationsrate, das heißt die Anzahl der Substitutionen pro Position pro Replikationszyklus. Wie können wir diese beiden Werte in Beziehung setzen? Betrachten Sie eine einzelne Position am Ende eines Jahres. Die einzige Messung einer Mutationsrate in einem β -Coronavirus legt nahe, dass diese Position in jeder Replikationsrunde $\sim 10^{-6}$ Mutationen akkumuliert. Jede Runde des Replikationszyklus dauert ~ 10 Stunden. Es gibt also 10^3 Zyklen pro Jahr.

Multipliziert man die Mutationsrate mit der Anzahl der Replikationen und vernachlässigt man die möglichen Auswirkungen der evolutionären Selektion und des Drifts, so erhält man 10^3 Mutationen pro Position und Jahr, was mit der aus sequenzierten Coronavirus-Genomen abgeleiteten Evolutionsrate übereinstimmt. Da unsere Schätzung mit der gemessenen Rate übereinstimmt, schließen wir, dass sich das Virus in freier Wildbahn nahezu kontinuierlich repliziert und ständig neue Mutationen erzeugt, die sich im Laufe des Jahres ansammeln. Mit unserem Wissen über die Mutationsrate können wir auch Rückschlüsse auf einzelne Infektionen ziehen. Da beispielsweise die Mutationsrate $\sim 10^{-6}$ Mutationen / Stelle / Zyklus beträgt und ein mL Sputum möglicherweise mehr als 10^7 virale RNAs enthält, schließen wir, dass jede Stelle in solchen Proben mehr als einmal mutiert ist.

8. Wie stabil und ansteckend ist das Virion auf Oberflächen?

SARS-CoV-2-RNA wurde mehrere Wochen nach ihrer letzten Berührung auf verschiedenen Oberflächen nachgewiesen ([Moriarty et al. 2020](#)). In den Definitionen klären wir den Unterschied zwischen dem Nachweis von viraler RNA und aktivem Virus. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion des Menschen durch eine solche Exposition ist noch nicht charakterisiert, da Experimente zur Durchführung dieser Bestimmung sehr herausfordernd sind. Dennoch müssen Vorsicht und Schutzmaßnahmen getroffen werden. Wir schätzen, dass während der Infektionsperiode eine nicht diagnostizierte infektiöse Person mehrere dutzend Oberflächen berührt. Diese Oberflächen werden anschließend von Hunderten anderer Personen berührt. Aus der Basisreproduktionszahl $R_0 \approx 2-4$ können wir ableiten, dass nicht jeder, der diese Oberflächen berührt, infiziert wird. Genaue Abgrenzungen des Infektionsrisikos bei Berühren von Oberflächen müssen dringend untersucht werden.

Glossar

Klinische Maßnahmen

Inkubationszeit: Zeit zwischen Exposition und Symptomen.

Serokonversion: Zeit zwischen der Exposition gegenüber dem Virus und der nachweisbaren Antikörperantwort.

Epidemiologische Schlussfolgerungen

R_0 : Die durchschnittliche Anzahl von Fällen, die direkt durch eine einzelne Infektion verursacht wurden.

Latenzzeit: Zeit zwischen Exposition und Infektiosität.

Infektionsperiode: Zeit währenddessen eine Person infektiös ist.

Intervall der halbmaximalen Infektiosität: Das Zeitintervall, in dem die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung höher ist als die Hälfte der maximalen Infektiosität. Dieses Intervall ähnelt der Infektionsperiode, gilt jedoch auch in Fällen, in denen die Infektionswahrscheinlichkeit zeitlich nicht einheitlich ist.

Virus Arten

SARS-CoV-2: Schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2. Ein β -Coronavirus, das den gegenwärtigen COVID-19-Ausbruch verursacht.

SARS-CoV-1: β -Coronavirus, das den SARS-Ausbruch 2002 in China verursachte.

MERS: Ein β -Coronavirus, das 2012 in Jordanien den Ausbruch des Middle East Respiratory Syndrome verursachte.

MHV: Murines Herpesvirus, ein Modell- β -Coronavirus, an dem viele Laboruntersuchungen durchgeführt wurden.

TGEV: Übertragbares Gastroenteritis-Virus, ein Modell- α -Coronavirus, das Schweine infiziert.

229E und OC43: zwei Coronavirus-Stämme (α - bzw. β -), die einen Bruchteil der Erkältungen verursachen.

Viraler Lebenszyklus

Eklipse: Zeit zwischen dem Eintritt des Virus und dem Auftreten intrazellulärer Virionen.

Latenzzeit (zelluläre Ebene): Zeit zwischen dem Eintritt des Virus und dem Auftreten extrazellulärer Virionen. Nicht zu verwechseln mit der unten beschriebenen epidemiologischen Latenzzeit.

Burst size („Berstgröße“): Die Anzahl der Virionen, die durch Infektion einer einzelnen Zelle entstehen. Geeigneter als „Pro-Zell-Virusausbeute“ für nicht-lytische Viren wie SARS-CoV-2 bezeichnet.

Virion: ein virales Partikel.

Polyprotein: Ein langes Protein, das proteolytisch in eine Reihe unterschiedlicher Proteine gespalten wird. Unterscheidet sich von einem Polypeptid, bei dem es sich um eine lineare Kette von Aminosäuren handelt, die ein Protein bilden.

Humanbiologie

Alveolarmakrophagen: Immunzellen in der Lunge, die Fremdkörper wie Staub und Mikroben verschlingen („professionelle Phagozyten“)

Pneumozyten: die nicht immunen Zellen in der Lunge.

ACE2: Angiotensin-konvertierendes Enzym 2, der Säugetieroberflächenrezeptor, den SARS-CoV-2 bindet.

TMPRSS2: Transmembranprotease, Serin 2, eine an die Membran von Säugetieren gebundene Serinprotease, die das virale Spike-Trimer nach der Bindung von ACE2 spaltet und ein Fusionspeptid enthüllt, das an der Membranfusion beteiligt ist und die anschließende Injektion von viraler DNA in das Wirtszytosplasma ermöglicht.

Nasopharynx: Der Raum über dem weichen Gaumen im Nasenrücken, der die Nase mit dem Mund verbindet.

Notation

Beachten Sie den Unterschied in der Schreibweise zwischen dem Symbol \approx , welches „ungefähr“ bedeutet und eine Genauigkeit innerhalb eines Faktors 2 impliziert, und des Symbols \sim , welches „Größenordnung“ oder Genauigkeit innerhalb eines Faktors 10 bedeutet.

Mehr zu Definitionen und Messmethoden

Was bedeuten R_0 , „Latenzzeit“ und „Infektionsperiode“?

Die Basisreproduktionszahl R_0 schätzt die durchschnittliche Anzahl neuer Infektionen, die direkt von einer einzelnen infektiösen Person verursacht werden. Der Index 0 bedeutet, dass sich dies auf frühe Stadien einer Epidemie bezieht, in denen jeder in der Region anfällig ist (d.h. es gibt keine Immunität) und keine Gegenmaßnahmen ergriffen wurden. Da sich Geografie und Kultur darauf auswirken, wie viele Menschen wir täglich treffen, wie oft wir sie berühren und Essen mit ihnen teilen, können die Schätzungen von R_0 zwischen den einzelnen Regionen variieren. Da R_0 ohne Gegenmaßnahmen und Immunität definiert ist, können wir außerdem normalerweise nur das effektive R (R_e) bewerten. Zu Beginn einer Epidemie, vor jeglichen Gegenmaßnahmen, $R_e \approx R_0$. Es vergehen mehrere Tage, bis eine neu infizierte Person selbst ansteckend wird. Auf diese „Latenzzeit“ folgen typischerweise mehrere Tage Infektiosität, die als „Infektionsperiode“ bezeichnet werden. Es ist wichtig zu verstehen, dass die angegebenen Werte für alle diese Parameter Populationsmittelwerte sind, die aus epidemiologischen Modellen abgeleitet wurden, anhand der Anzahl infizierter, symptomatischer und sterbender Patienten. Da die Tests immer unvollständig sind und die Modellanpassung nicht perfekt ist, sowie die Daten zwischen verschiedenen Standorten variieren, besteht eine erhebliche Unsicherheit in Bezug auf die gemeldeten Werte. Darüber hinaus beschreiben diese mittleren oder durchschnittlichen Best-Fit-Werte keine Variation von Person zu Person. Beispielsweise war virale RNA bei Patienten mit mäßigen Symptomen für >1 Woche nach Auftreten der Symptome und mehr als 2 Wochen bei Patienten mit schweren Symptomen nachweisbar ([ECDC 2020](#)). Obwohl nachweisbare RNA nicht mit aktivem Virus identisch ist, erfordert dieser Beweis Vorsicht bei der Verwendung ungenauer, durchschnittlicher Parameter zur Beschreibung einer Pandemie. Warum werden keine detaillierten Verteilungen dieser Parameter zwischen Personen veröffentlicht? Die direkte Messung latenter und infektiöser Perioden auf individueller Ebene ist äußerst schwierig, da es in der Regel sehr schwierig ist, den genauen Zeitpunkt der Infektion genau zu bestimmen.

Was ist der Unterschied zwischen Messungen von viraler RNA und infektiösen Viren?

Die Diagnose und Quantifizierung von Viren erfolgt nach verschiedenen Methoden. Ein üblicher Ansatz besteht darin, die Menge an viraler RNA in einer Umweltprobe (z.B. Oberfläche) oder einer klinischen Probe (z. B. Sputum) über eine quantitative Reverse-Transkriptions-Polymerasekettenreaktion (RT-qPCR) zu quantifizieren. Diese Methode misst die Anzahl der Kopien von viraler RNA in einer Probe. Das Vorhandensein von viraler RNA impliziert nicht notwendigerweise das Vorhandensein von infektiösen Virionen. Virionen könnten defekt sein (z. B. durch Mutation) oder durch Umgebungsbedingungen deaktiviert worden sein. Um die Konzentration infektiöser Viren zu bestimmen, messen die Forscher typischerweise die „50% ige infektiöse Gewebekulturdosis“ (50% tissue-culture infectious dose - TCID₅₀). Das Messen von TCID₅₀ beinhaltet das Infizieren von Replikatkulturen anfälliger Zellen mit Verdünnungen des Virus und das Notieren der Verdünnung, bei der die Hälfte der Replikatschalen infiziert wird. Die von TCID₅₀ gemeldeten Viruszahlen sind tendenziell viel niedriger als die von RT-qPCR-Messungen. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass Studien, die auf RNA-Messungen beruhen ([Moriarty et al. 2020](#)), die Persistenz von viraler RNA auf Oberflächen über einen viel längeren Zeitraum vermelden als Studien, die sich auf TCID₅₀ stützen ([van Doremalen et al. 2020](#)). Es ist wichtig, diese Einschränkung zu berücksichtigen, wenn Daten über die Viruslast interpretiert werden, z. B. ein Bericht, in dem die virale RNA in Stuhlproben von Patienten mehrere Tage nach der Genesung gemessen wird ([We et al. 2020](#)). Nichtsdestotrotz, kann bei vielen Viren bereits eine geringe Dosis Virionen zu einer Infektion führen. Für die Erkältung reichen beispielsweise $\sim 0,1$ TCID₅₀ aus, um die Hälfte der exponierten Personen zu infizieren ([Couch et al. 1966](#)).

Was ist der Unterschied zwischen der Fallsterblichkeitsrate und der Infektionssterblichkeitsrate?

Aus vielen Ländern fließen globale Statistiken über Neuinfektionen und Todesfälle ein, die etwas unterschiedliche Auffassungen über die Schwere und das Fortschreiten der Pandemie liefern. Die Beurteilung des Schweregrades der Pandemie ist für die Politikgestaltung von entscheidender Bedeutung, weshalb große Anstrengungen zur Quantifizierung unternommen wurden. Das häufigste Maß für die Schwere einer Krankheit ist die Todesrate. Eine der häufigsten gemeldeten Messgrößen ist die Fallsterblichkeitsrate (case fatality rate-CFR), bei der es sich um den Anteil der Todesfälle an den insgesamt diagnostizierten Fällen handelt. Die in verschiedenen Ländern gemeldete CFR variiert erheblich zwischen 0,3% bis etwa 10%. Mehrere Schlüsselfaktoren beeinflussen die CFR. Erstens unterscheiden sich demografische Parameter und Praktiken, die mit einem erhöhten oder verringerten Risiko verbunden sind, stark zwischen den Gesellschaften. Zum Beispiel die Prävalenz des Rauchens, das Durchschnittsalter der Bevölkerung und die Kapazität des Gesundheitssystems. In der Tat hat die Mehrheit der Menschen, die an

SARS-CoV-2 sterben, ein bereits bestehendes Leiden wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Rauchen ([China CDC 2020](#)). Bei der Schätzung der CFR besteht auch die Möglichkeit einer Verzerrung. Beispielsweise wird eine Tendenz zur Identifizierung schwererer Fälle (Selektionsverzerrung) dazu neigen, die CFR zu überschätzen. Andererseits gibt es normalerweise eine Verzögerung zwischen dem Auftreten von Symptomen und dem Tod, was zu einer Unterschätzung der CFR zu Beginn des Fortschreitens einer Epidemie führen kann. Selbst wenn diese Faktoren korrigiert werden, liefert die CFR kein vollständiges Bild, da viele Fälle mit leichten oder keinen Symptomen nicht getestet werden. Daher wird die CFR dazu neigen, die Todesrate pro infizierter Person zu überschätzen, die als Infektionssterblichkeitsrate (infection fatality rate - IFR) bezeichnet wird. Die Schätzung der Gesamtzahl infizierter Personen erfolgt normalerweise durch Testen einer Zufallsstichprobe auf antivirale Antikörper, deren Vorhandensein darauf hinweist, dass der Patient zuvor infiziert war. Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind solche Tests nicht weitläufig verfügbar, und daher greifen Forscher auf stellvertretende Datensätze zurück, die durch Tests ausländischer Staatsbürger, die aus infizierten Ländern nach Hause zurückkehren ([Verity et al. 2020](#)) erstellt wurden, oder auf epidemiologische Modelle, die die Anzahl nicht dokumentierter Fälle schätzen ([Li et al. 2020](#)). Diese Methoden geben einen ersten Einblick in die tatsächliche Schwere der Krankheit.

Was ist die Berstgröße (burst size) und die Replikationszeit des Virus?

Zwei wichtige Merkmale des viralen Lebenszyklus sind die Zeit, die er benötigt, um neue infektiöse Nachkommen zu produzieren, und die Anzahl der Nachkommen, die jede infizierte Zelle produziert. Die Ausbeute an neuen Viren pro infizierter Zelle ist bei lytischen Viren, wie z. B. solchen, die Bakterien (Bakteriophagen) infizieren, klarer definiert, da sich Viren innerhalb der Zelle replizieren und anschließend die Zelle lysieren, um einen „Ausbruch“ („burst“) von Nachkommen freizusetzen. Diese Maßeinheit wird normalerweise als „Burstgröße“ („burst size“) bezeichnet. SARS-CoV-2 setzt seine Nachkommen nicht durch Lysieren der Zelle frei, sondern durch kontinuierliches Knospen ([Park et al. 2020](#)). Obwohl es kein „Platzen“ gibt, können wir dennoch die durchschnittliche Anzahl von Viren schätzen, die von einer einzelnen infizierten Zelle produziert werden. Das Messen der Zeit zum Abschließen eines Replikationszyklus oder der Berstgröße *in vivo* ist sehr schwierig, und daher greifen Forscher normalerweise auf das Messen dieser Werte in Gewebekulturen zurück. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese Größen zu schätzen, aber eine übliche und einfache Methode ist die Verwendung der „Ein-Schritt“ Wachstumsdynamik. Das Schlüsselprinzip dieser Methode besteht darin, sicherzustellen, dass nur ein einziger Replikationszyklus auftritt. Dies wird typischerweise erreicht, indem die Zellen mit einer großen Anzahl von Viren infiziert werden, so dass jede Zelle infiziert wird und es somit keine Möglichkeit für Sekundärinfektionen bleibt. Unter der Annahme, dass das Virus schnell in die Zellen eindringt (wir schätzen 10 Minuten für SARS-CoV-2), kann die Zeit, die zur Herstellung von Nachkommen benötigt wird, durch Quantifizierung der Verzögerung zwischen der Inokulation und dem Auftreten neuer intrazellulärer Viren, auch bekannt als die „Eklipse“ (eclipse period), geschätzt werden. Diese Eklipse berücksichtigt nicht die Zeit, die benötigt wird, um neue Viren aus der Zelle freizusetzen. Die Zeit vom Eintritt in die Zelle bis zum Auftreten der ersten extrazellulären Viren, die als „Latenzzeit“ bezeichnet wird (nicht zu verwechseln mit der epidemiologischen Latenzzeit, siehe Glossar), schätzt die Dauer des vollständigen Replikationszyklus. Die Berstgröße kann geschätzt werden, indem erwartet wird, bis die Virionproduktion gesättigt ist, um dann die gesamte Virion Ausbeute durch die Anzahl der infizierten Zellen zu dividieren. Während sowohl die Zeit bis zum Abschluss eines Replikationszyklus als auch die Berstgröße bei einem tierischen Wirt aufgrund von Faktoren wie der Art der infizierten Zelle oder der Wirkung des Immunsystems erheblich variieren können, bieten diese Zahlen eine ungefähre quantitative Ansicht des Lebenszyklus des Virus auf zellulärer Ebene.

Referenzen und Auszüge

Beachten Sie, dass für etwa 10 von 45 Parametern die Literaturwerte von anderen Coronaviren stammen. Wir warten auf entsprechende Messungen für SARS-CoV-2.

Größe & Inhalt

Durchmesser: ([Zhu et al. 2020](#)) - "Electron micrographs of negative-stained 2019-nCoV particles were generally spherical with some pleomorphism (Figure 3). Diameter varied from about 60 to 140 nm."

Volumen: Using diameter and assuming the virus is a sphere

Gewicht: Using the volume and a density of ~ 1 g per mL

Anzahl an Oberflächen Spikes Trimern: ([Neuman et al. 2011](#)) - "Our model predicts ~90 spikes per particle."

Länge der Oberflächen Spikes Trimere: ([Zhu et al. 2020](#)) - "Virus particles had quite distinctive spikes, about 9 to 12 nm, and gave virions the appearance of a solar corona."

Rezeptor Bindungsaffinität(K_d): ([Walls et al. 2020](#)) - Walls et al. reports K_d of ≈1 nM for the binding domain in Table 1 using Biolayer interferometry with k_{on} of ≈1.5×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of ≈1.6×10⁻⁴ s⁻¹. ([Wrapp et al. 2020](#)) - Wrapp et al. reports K_d of ≈15 nM for the spike (Fig.3) and ≈35 nM for the binding domain (Fig.4) using surface plasmon resonance with k_{on} of ≈1.9×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of ≈2.8×10⁻³ s⁻¹ for the spike and k_{on} of ≈1.4×10⁵ M⁻¹ s⁻¹ and k_{off} of ≈4.7×10⁻³ s⁻¹ for the binding domain. The main disagreement between the studies seems to be on the k_{off}.

Membran (M: 222 aa): ([Neuman et al. 2011](#)) - "Using the M spacing data for each virus (Fig.6C), this would give ~1100 M2 molecules per average SARS-CoV, MHV and FCoV particle"

Hülle (E: 75 aa): ([Gorbet et al. 1992](#)) - "Based on the estimated molar ratio and assuming that coronavirions bear 100 (Roseto et al., 1982) to 200 spikes, each composed of 3 S molecules (Delmas and Laude, 1990) it can be inferred that approximately 15-30 copies of ORF4 protein are incorporated into TGEV virions (Purdue strain)."

Nukleoprotein (364 aa): ([Neuman et al. 2011](#)) - "Estimated ratios of M to N protein in purified coronaviruses range from about 3M:1N (Cavanaugh, 1983, Escors et al., 2001b) to 1M:1N (Hogue and Brian, 1986, Liu and Inglis, 1991), giving 730-2200 N molecules per virion."

Genom

Typ: (ViralZone) +ssRNA "Monopartite, linear ssRNA(+) genome"

Genomgröße: ([Wu et al. 2020](#)) - Figure 2

Anzahl an Genen: ([Wu et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 genome has 10 open reading frames (Fig. 2A)." or ([Wu et al. 2020](#)) - "The 2019-nCoV genome was annotated to possess 14 ORFs encoding 27 proteins".

Anzahl an Proteinen: ([Wu et al. 2020](#)) - "By aligning with the amino acid sequence of SARS PP1ab and analyzing the characteristics of restriction cleavage sites recognized by 3CLpro and PLpro, we speculated 14 specific proteolytic sites of 3CLpro and PLpro in SARS-CoV-2 PP1ab (Fig. 2B). PLpro cleaves three sites at 181-182, 818-819, and 2763-2764 at the N-terminus and 3CLpro cuts at the other 11 sites at the C-terminus, and forming 15 non-structural proteins."

Evolutionsrate: ([Koyama et al. 2020](#)) - "Mutation rates estimated for SARS, MERS, and OC43 show a large range, covering a span of 0.27 to 2.38 substitutions ×10⁻³ / site / year (10-16)." Recent unpublished evidence also suggest this rate is of the same order of magnitude in SARS-CoV-2.

Mutationsrate: ([Sanjuan et al. 2010](#)) - "Murine hepatitis virus ... Therefore, the corrected estimate of the mutation rate is $\mu_{s/m/c} = 1.9 \times 10^{-6} / 0.55 = 3.5 \times 10^{-6}$."

Genom Ähnlichkeit: For all species except pangolin: ([Wu et al. 2020](#)) - "After phylogenetic analysis and sequence alignment of 23 coronaviruses from various species. We found three coronaviruses from bat (96%, 88% and 88% for Bat-Cov RaTG13, bat-SL-CoVZXC12 and bat-SL-CoVZC45, respectively) have the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2 (Fig. 1A). Moreover, as shown in Fig. 1B, Bat-Cov RaTG13 exhibited the closest linkage with SARS-CoV-2. These phylogenetic evidences suggest that SARS-CoV-2 may be evolved from bat CoVs, especially RaTG13. Among all coronaviruses from human, SARS-CoV (80%) exhibited the highest genome sequence identity to SARS-CoV-2. And MERS/isolate NL13845 also has 50% identity with SARS-CoV-2." For pangolin: ([Zhang et al. 2020](#)) - Figure 3

Replikationszeitraum

Virion Eintritt in die Zelle: ([Schneider et al. 2012](#)) - "Previous experiments had revealed that virus is internalized within 15 min" and ([Ng et al. 2003](#)) - "Within the first 10 min, some virus particles were internalised into vacuoles (arrow) that were just below the plasma membrane surface (Fig. 2, arrows). ... The observation at 15 min postinfection (p.i.), did not differ much from 10 min p.i. (Fig. 4a)"

Eklipse (eclipse periode): ([Schneider et al. 2012](#)) - "SARS-CoV replication cycle from adsorption to release of infectious progeny takes about 7 to 8 h (data not shown)." and ([Harcourt et al. 2020](#)) - Figure 4 shows virions are released after 12-36 hrs but because this is multi-step growth this represents an upper bound for the replication cycle.

Berstgröße (burst size): ([Hirano et al. 1976](#)) - "The average per-cell yield of active virus was estimated to be about 6-7 × 10² plaque-forming units." This data is for MHV, more research is needed to verify these values for SARS-CoV-2.

Wirtszellen

Typ: ([Shieh et al. 2005](#)) - "Immunohistochemical and *in situ* hybridization assays demonstrated evidence of SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) infection in various respiratory epithelial cells, predominantly type II pneumocytes, and in alveolar macrophages in the lung." and ([Walls et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 uses ACE2 to enter target cells" and ([Rockx et al. 2020](#)) - "In SARS-CoV-2-infected macaques, virus was excreted from nose and throat in absence of clinical signs, and detected in type I and II pneumocytes in foci of diffuse alveolar damage and mucous glands of the nasal cavity....In the upper respiratory tract, there was focal 5 or locally extensive SARS-CoV-2 antigen expression in epithelial cells of mucous glands in the nasal cavity (septum or concha) of all four macaques, without any associated histological lesions (fig. 2I)."

Typ I und Typ II Pneumocyt und Zellzahl Alveolarmakrophagen: ([Crapo et al. 1982](#)) - Table 4 and ([Stone et al. 1992](#)) - Table 5

Epitheliale Zellen in der Schleimhaut, Drüsenzell-Anzahl und -Volumen: ([ICRP 1975](#)) - surface area of nasal cavity, ([Tos & Mogensen, 1976](#)) and ([Tos & Mogensen, 1977](#)) - mucous gland density, ([Widdicombe 2019](#)) - mucous gland volume, ([Ordoñez et al. 2001](#)) and ([Mercer et al. 1994](#)) - mucous cell volume. We divide the mucous gland volume by the mucous cell volume to arrive at the total number of mucous cells in a mucous gland. We multiply the surface density of mucous glands by the surface area of the nasal cavity to arrive at the total number of mucous glands, and then multiply the total number of mucous glands by the number of mucous cells per mucous gland.

Typ II Pneumocyten Volumen: ([Fehrenbach et al. 1995](#)) - "Morphometry revealed that although inter-individual variation due to some oedematous swelling was present, the cells were in a normal size range as indicated by an estimated mean volume of 763 ± 64 μm³"

Alveolarmakrophagen Volumen: ([Crapo et al. 1982](#)) - "Alveolar macrophages were found to be the largest cell in the populations studied, having a mean volume of 2,491 μm³"

Konzentration

Nasopharynx, Rachen, Stuhl, und Sputum: ([Woelfel et al. 2020](#)) - Figure 2. and ([Kim et al. 2020](#)) - Figure 1 and ([Pan et al. 2020](#)) - Figure. We took the maximal viral load for each patient in nasopharyngeal swabs, throat swabs, stool or in sputum.

Antikörperantwort - Serokonversion

Serokonversion (Zeitraum bis ein spezifischer Antikörper im Blut nachweisbar ist): ([Zhao et al. 2020](#)) - "The seroconversion sequentially appeared for Ab, IgM and then IgG with a median time of 11, 12 and 14 days, respectively" and ([To et al. 2020](#)) - "For 16 patients with serum samples available 14 days or longer after symptom onset, rates of seropositivity were 94% for anti-NP IgG (n=15), 88% for anti-NP IgM (n=14), 100% for anti-RBD IgG (n=16), and 94% for anti-RBD IgM (n=15)" **Aufrechterhaltung der Antikörperantwort:** ([Wu et al. 2020](#)) - "Among 176 patients who had had severe acute respiratory syndrome (SARS), SARS-specific antibodies were maintained for an average of 2 years, and significant reduction of immunoglobulin G-positive percentage and titers occurred in the third year."

Virusstabilität auf Oberflächen

Halbwertszeit auf Oberflächen: ([van Doremalen et al. 2020](#)) - For half-lives we use Supplementary Table 1. For time to decay from ~10⁴ to ~10 TCID₅₀/L⁻¹ air or mL⁻¹ medium, we use the first time titer reached detection limit in Figure 1A for surfaces. For aerosols, we use ten half-life values (1000-fold decrease from 10⁴ to 10, meaning 10 halvings of concentration) from Supplementary Table 1. More studies are urgently needed to clarify the implications of virion stability on the probability of infection from aerosols or surfaces.

RNA Stabilität auf Oberflächen: ([Moriarty et al. 2020](#)) - "SARS-CoV-2 RNA was identified on a variety of surfaces in cabins of both symptomatic and asymptomatic infected passengers up to 17 days after cabins were vacated on the Diamond Princess but before disinfection procedures had been conducted (Takuya Yamagishi, National Institute of Infectious Diseases, personal communication, 2020)."

„Charakteristischer“ Infektionsverlauf in einem Patienten

Basisreproduktionszahl, R_0 : ([Li et al. 2020](#)) - "Our median estimate of the effective reproductive number, R_e —equivalent to the basic reproductive number (R_0) at the beginning of the epidemic—is 2.38 (95% CI: 2.04–2.77)" and ([Park et al. 2020](#)) - "Our estimated R_0 from the pooled distribution has a median of 2.9 (95% CI: 2.1–4.5)."

Latenzzeit (von Erstinfektion bis zur Möglichkeit der Übertragung): ([Li et al. 2020](#)) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively." and Table 1 and ([He et al. 2020](#)) - We use the time it takes the infectiousness to reach half its peak, which happens two days before symptom onset based on Figure 1b. As symptoms arise after 5 days (see incubation period), this means the latent period is about 3 days.

Inkubationszeit (von Infektion zu Symptomen): ([Lauer et al. 2020](#)) - "The median incubation period was estimated to be 5.1 days (95% CI, 4.5 to 5.8 days), and 97.5% of those who develop symptoms will do so within 11.5 days (CI, 8.2 to 15.6 days) of infection. These estimates imply that, under conservative assumptions, 101 out of every 10 000 cases (99th percentile, 482) will develop symptoms after 14 days of active monitoring or quarantine." and ([Li et al. 2020](#)) - "The mean incubation period was 5.2 days (95% confidence interval [CI], 4.1 to 7.0), with the 95th percentile of the distribution at 12.5 days."

Infektioser Zeitraum (Überschneidet sich teilweise mit Latenzzeit): ([Li et al. 2020](#)) - "In addition, the median estimates for the latent and infectious periods are approximately 3.69 and 3.48 days, respectively." and Table 1 and ([He et al. 2020](#)) - We quantify the interval between half the maximal infectiousness from the infectiousness profile in Figure 1b.

Länge der Erkrankung: ([WHO 2020](#)) - "Using available preliminary data, the median time from onset to clinical recovery for mild cases is approximately 2 weeks and is 3-6 weeks for patients with severe or critical disease"

Zeit bis zur Diagnose: ([Xu et al. 2020](#)) - We used data on cases with known symptom onset and case confirmation dates and calculated the median time delay between these two dates.

Fallsterblichkeitsrate: ([FCDG geographic distribution of cases from 29/03/2020](#)) - We use data from all countries with more than 50 death cases and calculate the uncorrected raw Case Fatality Rate for each country. The range represents the lowest and highest rates observed.

Infektionssterblichkeitsrate: ([Verity et al. 2020](#)) - "We obtain an overall IFR estimate for China of 0.66% (0.39%, 1.33%)" and ([Ferguson et al. 2020](#)) - "The IFR estimates from Verity et al. 12 have been adjusted to account for a non-uniform attack rate giving an overall IFR of 0.9% (95% credible interval 0.4%–1.4%)."

Acknowledgements Danksagung

Wir danken Uri Alon, Niv Antonovsky, David Baltimore, Rachel Banks, Arren Bar Even, Naama Barkai, Molly Bassette, Menalu Berihoon, Biana Bernshtein, Pamela Bjorkman, Cecilia Blikstad, Julia Borden, Bill Burkholder, Griffin Chure, Lillian Cohn, Bernadeta Dadonaite, Emmie De wit, Ron Diskin, Ana Duarte, Tal Einav, Avigdor Eldar, Elizabeth Fischer, William Gelbart, Alon Gildoni, Britt Glausinger, Shmuel Gleizer, Dani Gluck, Soichi Hirokawa, Greg Huber, Christina Hueschen, Amit Huppert, Shalev Itzkovitz, Martin Jonikas, Leeat Keren, Gilmor Keshet, Marc Kirschner, Roy Kishony, Amy Kistler, Liad Levi, Sergei Maslov, Adi Millman, Amir Milo, Elad Noor, Gal Ofir, Alan Perelson, Steve Quake, Itai Raveh, Andrew Rennekamp, Tom Roeschinger, Daniel Rokhsar, Alex Rubinsteyn, Gabriel Salmon, Maya Schuldiner, Eran Segal, Ron Sender, Alex Sigal, Maya Shamir, Arik Shams, Mike Springer, Adi Stern, Noam Stern-Ginossar, Lubert Stryer, Dan Tawfik, Boris Veytsman, Aryeh Wides, Tali Wiesel, Anat Yarden, Yossi Yovel, Dudi Zeevi, Mushon Zer Aviv, und Alexander Zlokapa für wertvolle Beiträge zu diesem Manuskript. Die Grafiken wurden mit Biorender erstellt.